

Personalizing obstetric care

Citation for published version (APA):

Meertens, LJE. (2018). *Personalizing obstetric care: prediction and prevention of adverse pregnancy outcomes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20180831lm>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180831lm](https://doi.org/10.26481/dis.20180831lm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Risk selection is a continuous process during obstetric care. Current Dutch risk management typically involves reacting to maternal and fetal problems when they already exist or are imminent, and contributes little to early detection or prevention. Early estimation of patient-specific risks for the development of pregnancy complications might improve adverse pregnancy outcomes by shifting prenatal care from a series of routine visits to more personalized obstetric care tailored to women's specific needs. The current thesis focused on improving personalized obstetric care in both early risk assessment (part I) and intervention strategies (part II).

Prognostic prediction models can help identify women at increased risk of developing an adverse pregnancy outcome, combining multiple risk factors in an algorithm, and taking into account the weight of each risk factor and possible interrelations. Several prediction models addressing important obstetric outcomes have been published; however, external validation studies are scarce and impact studies even more so. External validation, i.e. the evaluation of the performance of the model in populations other than the one used for model development, is crucial before implementing a model in clinical practice. The first part of this thesis focused on the external validation of all published prediction models using routinely collected parameters and applicable in the first trimester of pregnancy, for the risk of pre-eclampsia (PE), gestational diabetes mellitus (GDM), delivering an infant small- or large-for-gestational-age (SGA or LGA), and spontaneous preterm birth (PTB) in a Dutch pregnant population (Expect Study I). Furthermore, the clinical potential of the best performing models was evaluated.

A multicentre prospective cohort study was performed in the south-eastern part of the Netherlands between July 1, 2013 and December 31, 2015 (Expect Study I). Six hospitals and 36 midwifery practices recruited 2614 eligible pregnant women. Information on predictor variables was obtained by a web-based questionnaire completed before 16 weeks of gestation. Pregnancy outcomes were established using a web-based postpartum questionnaire and medical records. Chapter 2 describes the study design and population characteristics of the Expect Study I in more detail. The study population of the external validation studies contained 76, 203, 224, and 118 cases of PE (2.9%), SGA <10th percentile (7.9%), LGA >90th percentile (8.7%), and spontaneous PTB <37 weeks of gestation (4.6%), respectively. For the outcome GDM, the validation cohort was complemented with data from another Dutch pregnant prospective cohort (PRIDE Study), and included 5263 women. GDM was diagnosed in 127 women (2.7%).

Thirty-three prediction models for the risk of PE (n=10), GDM (n=12), SGA (n=6), LGA (n=6), and spontaneous PTB (n=5) were systematically selected from the literature. Most models showed a promising predictive performance in the development cohorts, with discriminative abilities up to 88%, 85%, 74%, 72%, and 70% for GDM, PE,

LGA, SGA, and spontaneous PTB, respectively. The predictive performance of each model in the validation cohort was assessed by means of discrimination (area under the receiver operating characteristic curve, AUROC) and calibration. A subgroup analysis was performed among nulliparous women.

External validation of the prediction models for PE showed a moderate discriminative performance for five models (AUROC 0.73 to 0.77) (chapter 3). Calibration plots showed that most models consistently overestimated the risk of PE. Despite their moderate predictive performance, particularly among nulliparous women (highest AUROC 0.61), the models performed better or nearly the same compared with current risk assessment strategies (the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), respectively). The best-performing prediction models for PE can help to guide decision-making regarding low-dose aspirin and calcium supplementation, which are efficacious non-invasive interventions that reduce the risk of developing PE.

All selected prediction models for GDM showed a moderate discriminative performance after external validation (AUROC 0.68 to 0.75) (chapter 4). The discriminative performance remained stable among nulliparous women. Calibration plots indicated that nearly all models overestimated the risk of GDM. Although the best-performing models do not provide more benefit at certain risk thresholds compared with current available screening strategies (NICE and Dutch national guideline), the best models are easily applicable in clinical practice and enable personalized selective screening. Early screening of pregnant women for GDM by use of an oral glucose tolerance test is important as the disorder is mostly asymptomatic and clinical management improves GDM-related adverse outcomes.

The study reported on in chapter 5 demonstrated poor discriminative performance for all models predicting the risk of SGA <10th percentile (AUROC 0.52 to 0.64). Discrimination of the models for LGA >90th percentile ranged from 0.60 to 0.69. The discriminative ability of all models remained stable among nulliparous women and improved for predicting the more severe cases of SGA (<5th percentile, AUROC up to 0.67) and LGA (>95th percentile, AUROC up to 0.74). The models were poorly calibrated. The clinical relevance of the models is limited due their moderate predictive performance and because the definitions of SGA and LGA do not exclude constitutionally larger or smaller infants. As most clinically relevant fetal growth deviations are 'vascular' or 'metabolic' related, the models for SGA and LGA are not likely to provide additional benefit over models predicting hypertensive disorders and GDM, respectively, due overlap of predictors and available treatment strategies.

External validation of the prediction models for the risk of spontaneous PTB retrieved poor discriminative performance for spontaneous PTB <37 weeks of gestation (AUROC 0.54 to 0.67) and moderate for spontaneous PTB <34 weeks of gestation (AUROC 0.56 to 0.70) (chapter 6). The models discriminated poorly among nulliparous women (highest AUROC 0.56). Initial calibration was moderate. The validated models do not

add much value to current clinical care since caregivers are already aware that women with a prior spontaneous PTB are at high risk.

As mentioned above, the clinical utility of prediction models is dependent on effective follow-up management. The second part of this thesis focused on adequate calcium intake in the prevention of PE. Published research demonstrated that calcium supplementation of at least 1000 mg/day during pregnancy reduces the risk of developing a hypertensive pregnancy disorder, particularly in high-risk women or women with a low dietary calcium intake. Whether advising calcium supplementation during pregnancy is (cost-)effective and which strategy provides most benefit depends, besides the efficacy of the intervention, on several other factors including current calcium intake, outcome incidence, uptake of the intervention, costs of intervention, and costs related to the outcome.

In chapter 7, the calcium intake from both diet and supplement use in Dutch pregnant women during early pregnancy was estimated. Almost two thirds of the women in the Expect Study I cohort did not meet the recommended adequate intake of 1000 mg/day. The median calcium intake was 819 mg/day (interquartile range 543-1125 mg/day). Although supplements were frequently used, the calcium content of the most used supplements, prenatal vitamins, was insufficient for complementing the dietary calcium intake to reach the recommended adequate intake.

A decision analysis was performed to provide insight whether calcium supplementation is a potential (cost-)effective intervention for implementation in Dutch antenatal care (chapter 8). The results indicated that advising calcium supplementation 1000 mg/day to all pregnant women, pregnant women at high risk of PE, or pregnant women with a low dietary calcium intake can be expected to reduce the incidence of PE by 25%, 8%, or 13%, respectively. Expected net financial benefits are €4,621,465, €2,059,165, or €2,822,115 per 100,000 pregnant women, respectively. Although advising calcium supplementation to subgroups alone may be a more targeted approach, it might be more efficient to advise the use of calcium supplements to all pregnant women. In this way, women who are not part of defined subgroups also profit from the intervention and no individual dietary calcium intake or risk for developing PE has to be estimated.

In conclusion, this thesis demonstrates, as discussed in more detail in chapter 9, that prognostic prediction models for PE and GDM based on routinely collected parameters can potentially improve early risk stratification in pregnancy towards more personalized obstetric care. Moreover, advising calcium supplementation during pregnancy, an efficacious intervention in the prevention of PE, can bring about important health effects on population level and a substantial reduction in health care costs. An impact study is currently being performed in the south-eastern part of the Netherlands to see whether implementation of the best prediction models for PE and GDM combined with tailored care paths, and the recommendation to use calcium supplementation during pregnancy actually changes caregivers' and women's

behaviour, which is necessary to obtain potential improvement of pregnancy outcomes (Expect Study II).

Nederlandstalige samenvatting

Risicoselectie, ofwel het inschatten van de kans op het krijgen van een bepaalde uitkomst, is een continu proces gedurende de zwangerschap, bevalling en kraambed. De traditionele Nederlandse verloskundige zorg opereert met name reactief ten aanzien van maternale en/of foetale problemen en is minder gericht op vroege detectie of preventie van zwangerschapscomplicaties. Een vroege inschatting van de individuele kans op het ontwikkelen van een zwangerschapscomplicatie kan slechte zwangerschapsuitkomsten mogelijk verbeteren door de prenatale zorg te veranderen van routine afspraken naar meer zorg op maat, afgestemd op de behoeften van iedere zwangere vrouw (gepersonaliseerde zorg). Het huidige proefschrift richtte zich op het verbeteren van gepersonaliseerde verloskundige zorg, zowel op het gebied van vroege risico-inschatting (deel I) als interventiestrategieën (deel II).

Prognostische predictiemodellen, ofwel risicomodellen of voorspelmodellen, zouden kunnen helpen bij het selecteren van vrouwen met een verhoogde kans op het ontwikkelen van een ongunstige zwangerschapsuitkomst. Predictiemodellen zijn gebaseerd op meerdere risicofactoren (multivariabel), waarbij er rekening wordt gehouden met de bijdrage van elke risicofactor aan het wel of niet optreden van de uitkomstmaat en de onderlinge relaties tussen de risicofactoren. In de internationale medische literatuur is een aanzienlijk aantal predictiemodellen voor belangrijke obstetrische uitkomsten gepubliceerd. Externe validatiestudies zijn echter niet algemeen en studies van hun klinische impact zijn er nauwelijks. Externe validatie, i.e. het evalueren van de prestatie van het model in een andere populatie dan gebruikt voor de ontwikkeling van het model, is cruciaal voordat het model geïmplementeerd kan worden in de klinische praktijk. In het eerste deel van dit proefschrift werden gepubliceerde predictiemodellen, die de kans op pre-eclampsie (PE), diabetes gravidarum (DG), een te groot of te klein kind voor de zwangerschapsduur, of een spontane vroeggeboorte voorspellen, extern gevalideerd in een Nederlandse populatie. Alleen predictiemodellen gebaseerd op factoren die routinematig worden gemeten in de Nederlandse verloskundige zorg (bijv. maternale kenmerken of bloeddruk) én die toepasbaar zijn in het eerste trimester van de zwangerschap werden beschouwd. Tevens werd de potentiële klinische bruikbaarheid van de best presterende modellen geëvalueerd.

Een multicenter prospectief cohortonderzoek werd uitgevoerd in de provincie Limburg tussen 1 juli 2013 en 31 december 2015 (Expect Studie I). Zes ziekenhuizen en 36 verloskundigenpraktijken includeerden 2614 zwangere vrouwen. Gegevens over de risicofactoren werden verkregen via een online vragenlijst die vóór 16 weken zwangerschap werd ingevuld. Informatie over de zwangerschapsuitkomsten werd verkregen via een online postpartum vragenlijst en het medische dossier. In hoofdstuk 2 worden de onderzoeksopzet en de populatiekenmerken van de Expect Studie I in meer detail beschreven. De studiepopulatie van de verschillende externe validatiestudies bevatte 76 gevallen van PE (2,9%), 203 en 223 kinderen met

respectievelijk een geboortegewicht <10e percentiel (7,9%) en een geboortegewicht >90e percentiel (8,7%), en 118 vrouwen met een spontane vroeggeboorte (4,6%). De studiepopulatie voor de uitkomst DG werd aangevuld met gegevens van een ander Nederlands cohortonderzoek onder zwangere vrouwen (PRIDE Studie) en bestond uit 5263 vrouwen. DG werd in 127 vrouwen gediagnosticeerd (2,7%).

Drieëndertig predictiemodellen die de kans op PE (n=10), DG (n=12), een te klein (n=6) of te groot (n=6) kind voor de zwangerschapsduur, of een spontane vroeggeboorte (n=5) voorspellen, werden systematisch geselecteerd uit de medische literatuur. De meeste modellen hadden een veelbelovend voorspellend vermogen in de populaties waarin ze ontwikkeld waren, met onderscheidende vermogens tot wel 88%, 85%, 74%, 72%, en 70% voor respectievelijk DG, PE, een geboortegewicht >90e percentiel, geboortegewicht <10e percentiel en spontane vroeggeboorte. Het voorspellend vermogen van elk model in het validatiecohort werd beoordeeld door het bepalen van de discriminatie (de mate waarin een model onderscheid kan maken tussen vrouwen die wel en juist niet de complicatie zullen ontwikkelen; oppervlakte onder de ROC-curve, AUROC) en kalibratie (de mate van overeenkomst tussen de voorspelde kansen en geobserveerde uitkomsten). Er werd een subgroepanalyse uitgevoerd onder vrouwen die voor het eerst gingen bevallen (nulliparae).

Vijf predictiemodellen voor de kans op het ontwikkelen van PE hadden een matig discriminerend vermogen na externe validatie (AUROC 0,73 tot 0,77) (hoofdstuk 3). De kalibratiegrafieken toonden dat de meeste modellen de kans op PE stelselmatig overschatten. De modellen presteerden, ondanks hun matig onderscheidend vermogen met name in nulliparae (hoogste AUROC 0,61), beter of vrijwel hetzelfde dan de huidige richtlijnen voor risicoselectie (American College of Obstetricians and Gynecologists) en National Institute for Health and Clinical Excellence, (NICE). De best presterende predictiemodellen voor PE kunnen hulp bieden bij het nemen van beslissingen met betrekking tot het gebruik van een lage dosis aspirine en calciumsupplementen tijdens de zwangerschap. Aspirine en calciumsupplementen zijn niet-invasieve interventies die de kans op het ontwikkelen van PE reduceren.

Alle geselecteerde predictiemodellen voor de kans op het ontwikkelen van DG hadden een matig discriminerend vermogen na externe validatie (range AUROC 0,68 tot 0,75) (hoofdstuk 4). Het discriminerend vermogen bleef stabiel in nulliparae. De kalibratiegrafieken toonden dat vrijwel alle modellen de kans op het ontwikkelen van DG overschatten. Hoewel de best presterende modellen bij bepaalde risicodrempels niet meer voordeel bieden ten opzichte van de huidige richtlijnen voor risicoselectie (NICE en de landelijke Nederlandse richtlijn), zijn de modellen eenvoudig te gebruiken in de klinische praktijk en maken ze gepersonaliseerde selectieve screening mogelijk. Vroegtijdige screening van zwangere vrouwen op DG met behulp van een orale glucose tolerantie test is belangrijk, aangezien de aandoening meestal asymptomatisch is en ongunstige uitkomsten verbeterd kunnen worden door behandeling.

In hoofdstuk 5 toonden alle geselecteerde predictiemodellen voor de kans op het krijgen van een kind met een geboortegewicht <10e percentiel een slecht discriminerend vermogen (AUROC 0,52 tot 0,64). De oppervlakte onder de ROC-curve van de modellen voor de kans op het krijgen van een kind met een geboortegewicht >90e percentiel varieerden van 0,60 tot 0,69. Het discriminerende vermogen van alle modellen bleef stabiel in nulliparae. Tevens konden alle modellen de kans op een kind met een extreem laag of hoog geboortegewicht voor de zwangerschapsduur beter voorspellen (hoogste AUROC 0,67 en 0,74 voor respectievelijk <5e percentiel en >95e percentiel). De modellen waren slecht gekalibreerd. De klinische relevantie van de modellen is beperkt door enerzijds de matige prestaties in het validatiecohort en anderzijds doordat constitutioneel kleine of grote kinderen niet worden uitgesloten in de definities van een te klein of te groot kind voor de zwangerschapsduur op basis van het geboortegewichtpercentiel. De meeste klinisch relevante foetale groeideviaties hebben een 'vasculaire' of 'metabole' oorzaak. De gevalideerde modellen voor een te klein of te groot kind voor de zwangerschapsduur bieden waarschijnlijk geen extra voordeel ten opzichte van modellen die respectievelijk hypertensieve zwangerschapsaandoeningen en DG voorspellen, aangezien de risicofactoren in de betreffende predictiemodellen overlappen alsmede de beschikbare behandelmogelijkheden.

De geselecteerde predictiemodellen voor de kans op een spontane vroeggeboorte hadden een slecht tot matig discriminerend vermogen voor respectievelijk een zwangerschapsduur <37 weken (AUROC 0,54 tot 0,67) en <34 weken (AUROC 0,56 tot 0,70) na externe validatie (hoofdstuk 6). De modellen toonden een slecht discriminerend vermogen in nulliparae (hoogste AUROC 0,56). De kalibratie van de modellen was matig. De gevalideerde modellen hebben vrijwel geen toegevoegde waarde in de klinische praktijk aangezien zorgverleners zich er al van bewust zijn dat vrouwen met een eerdere spontane vroeggeboorte een hoog risico hebben op herhaling.

Zoals hierboven vermeld, is de klinische bruikbaarheid van predictiemodellen afhankelijk van beschikbare effectieve interventiemogelijkheden. Het tweede deel van dit proefschrift richtte zich op een adequate calciuminname ter preventie van PE. Gepubliceerde studies hebben aangetoond dat het gebruik van calciumsupplementen tijdens de zwangerschap, ten minste 1000 mg/dag, de kans op het ontwikkelen van een hypertensieve zwangerschapsaandoening vermindert, met name bij hoog-risico vrouwen of vrouwen met een lage inname van calcium uit voeding. Óf het adviseren van calciumsuppletie tijdens de zwangerschap (kosten-)effectief is en welke strategie het meeste voordeel biedt hangt, naast de werkzaamheid van de interventie, af van verschillende andere factoren, waaronder de huidige calciuminname, incidentie van de uitkomst, opvolging van het advies, kosten van de interventie en kosten gerelateerd aan de uitkomst.

In hoofdstuk 7 werd de calciuminname op basis van voeding als supplementgebruik bij Nederlandse zwangere vrouwen bepaald. Bijna twee derde van de vrouwen in het Expect I cohort behaalden niet de aanbevolen adequate inname van 1000 mg/dag. De

mediane inname van calcium was 819 mg/dag (interkwartielafstand 543-1125 mg/dag). Hoewel supplementen vaak werden gebruikt, was het calciumgehalte van de meest gebruikte supplementen, zwangerschapsmultivitaminen, onvoldoende om de calciuminname uit de voeding te compenseren tot aan de aanbevolen adequate hoeveelheid.

Een theoretische impactanalyse werd uitgevoerd om inzicht te verschaffen of calciumsuppletie tijdens de zwangerschap een potentieel (kosten-)effectieve interventie is voor implementatie in de Nederlandse prenatale zorg (hoofdstuk 8). De resultaten toonden aan dat het adviseren van het gebruik van calciumsupplementen (1000 mg/dag) aan alle zwangere vrouwen, zwangere vrouwen met een hoog risico op PE of zwangere vrouwen met een lage calciuminname, de incidentie van PE met respectievelijk 25%, 8%, of 13% kan reduceren. De verwachte netto financiële voordelen zijn respectievelijk €4.621.465, €2.059.165 of €2.822.115 per 100.000 zwangere vrouwen. Hoewel het adviseren van calciumsupplementen aan specifieke subgroepen een gerichtere aanpak zal zijn, is het waarschijnlijk efficiënter om het gebruik van calciumsupplementen aan alle zwangere vrouwen te adviseren. Op deze manier profiteren tevens vrouwen die geen deel uitmaken van gedefinieerde subgroepen van de interventie en hoeft er geen individuele calciuminname of kans op het ontwikkelen van PE te worden geschat.

Concluderend laat dit proefschrift zien, zoals bediscussieerd in hoofdstuk 9, dat prognostische predictiemodellen voor PE en DG, gebaseerd op routinematig gemeten factoren, de risicoselectie aan het begin van de zwangerschap kunnen verbeteren naar meer gepersonaliseerde verloskundige zorg. Tevens kan het adviseren van het gebruik van calciumsupplementen tijdens de zwangerschap, een effectieve interventie bij de preventie van PE, mogelijk belangrijke gezondheidseffecten op populatieniveau en een aanzienlijke verlaging van de kosten van de gezondheidszorg opleveren. Momenteel wordt een impactstudie uitgevoerd waarbij wordt geëvalueerd of de implementatie van de beste predictiemodellen voor PE en DG, in combinatie met zorgpaden afgestemd op het individuele risicoprofiel, en de aanbeveling om calciumsupplementen tijdens de zwangerschap te gebruiken daadwerkelijk het gedrag van zorgverleners en vrouwen verandert, hetgeen nodig is voor een potentiële verbetering van zwangerschapsuitkomsten (Expect Studie II).